Aus der Abteilung Neuropsychologie
mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

ENZYMATISCHE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN ZUM NACHWEIS EINES VITAMIN-B-1-, B-2- UND B-6-MANGELS BEI PATIENTEN MIT NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL-PAUL FABER
aus Heilbronn
1981

Aus der Abteilung Neuropsychologie
mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

ENZYMATISCHE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN ZUM NACHWEIS EINES VITAMIN-B-1-, B-2- UND B-6-MANGELS BEI PATIENTEN MIT NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL-PAUL FABER
aus Heilbronn
1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner

Berichterstatter: Professor Dr. H. D. Langohr
(Professor Dr. Dr. K. Mayer)

---

gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler, Reprografiebetrieb , Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Methodik	2
2.1	Herstellung des Hämolysates	2
2.2	Erythrocyten-Transketolase-Bestimmung	3
2.3	Erythrocyten-Glutathionreductase-Bestimmung	5
2.4	Erythrocyten-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Bestimmung	7
3.	Ergebnisse	11
3.1	Chronischer Alkoholabusus	11
3.2	Polyneuropathie bei Malabsorptionssyndrom	12
3.3	Diabetische Polyneuropathie	14
3.4	Opticusatrophie unbekannter Ätiologie	15
3.5	Cerebelläre Ataxie unbekannter Ätiologie	17
3.6	Paraneoplastisches Syndrom	19
3.7	Myelopathie unbekannter Ätiologie	21
3.8	Funikuläre Myelose	23
3.9	Thévenard-Syndrom	23
4.	Diskussion	26
5.	Zusammenfassung	32
6.	Literaturangabe	34

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Enzymatische Untersuchungsverfahren zum Nachweis eines Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangels bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen.

Einleitung:

Die Vitamine der B-Gruppe nehmen als Coenzyme an zahlreichen wichtigen Enzymreaktionen teil. Diese Enzyme spielen vor allen im Glukose- und Aminosäurestoffwechsel eine Rolle. Das Nervensystem reagiert besonders empfindlich auf einen Vitamin-B-Mangel. Mögliche Ursachen eines Vitamin-B-Mangels sind mangelnde Zufuhr mit der Nahrung, Resorptionsstörungen, Verwertungsstörungen, gesteigerter Bedarf, erhöhte Ausscheidung und Interaktionen mit Arzneimitteln. Erst wenn diese Störungen vorliegen kann es zu einem Vitamin-B-Mangel kommen.
In der nervenärztlichen Praxis werden die B-Vitamine häufig ohne gesicherte Indikationsstellung verordnet. Diese weit verbreitete und ungezielte Verordnung ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass objektive Nachweisverfahren in der Vergangenheit gefehlt haben. Der sicherste Nachweis eines Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangels im Körper lässt sich nur durch die Messung der Konzentration dieser Vitamine im Gewebe erbringen. Die Plasmakonzentration erlaubt lediglich eine Aussage über die augenblickliche Zufuhr des Vitamins, nicht aber über den Vorrat im Gewebe. Direkte Vitaminmessungen in Erythrocyten sind im Routinelabor wegen ihres Aufwandes nicht durchführbar. Jedoch enthalten die Erythrocyten einige Enzyme, bei denen Vitamin B 1, B 2 und B 6 als Coenzymkomponenten wirken. Die Messung dieser Erythrocytenaktivitäten ohne und mit ihren Coenzymaktivatoren wurde in der letzten Zeit zu einer möglichen Methode des Nachweises eines Vitamin-B-Mangels ausgearbeitet (2, 6, 7, 11, 12, 13, 21, 22, 25, 27).

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, diese Coenzymaktivierungsmethoden zu verwenden, um mit Hilfe von U.V-Methoden zur Bestimmung der Erythrocyten-Transketolase, der Glutathion-Reductase und der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivität und ihrer Aktivierung durch die entsprechende Coenzymkomponente - Thiaminpyrophosphat, Flavinadenindinukleotid und Pyridoxal-5-Phosphat - einen Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangel bei neurologischen Erkrankungen festzustellen. Ferner sollte geprüft werden, ob zwischen einem Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangel und neurologischen Erkrankungen oder Symptomen ein Zusammenhang besteht.

Methodik:

Herstellung des Hämaolysates:

8 ml EDTA-Blut werden dreimal mit 0,9%iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 6 gewaschen. Die Suspension wird jeweils 10 bis 15 Minuten bei etwa 500 g zentrifugiert. Der Oberstand wird verworfen. Wenn die Bestimmung nicht sofort durchgeführt werden kann, werden 8 ml EDTA-Blut mit 2 ml ACD-Stabilisationsflüssigkeit (7,3 wasserfreie Zitronensäure, 22,0 g Natriumcitrat, Dihydrat, 24,5 g D-Glucose, Monohydrat, ad 1,0 l dest. Wasser (7)) vermischt. In dieser Lösung kann die Probe bei 4° C etwa eine Woche lang aufbewahrt werden. Die Hämolyse erfolgt nach der Methode von Löhr und Waller (17) : 2,0 ml Erythrocyten-Suspension, 2,0 ml destilliertes Wasser, 1,4 ml Triäthanolamin-Puffer, 0,6 ml Digitonin-Lösung.

Nach 15-minütigem Stehen bei 4° C im Kühlschrank werden die nichtlöslichen Bestandteile abzentrifugiert (15 Minuten bei 1000 g). Danach wird von jeder Probe der Hb-Wert gemessen und auf 50 g/l eingestellt. Folgende Verdünnungen werden hergestellt: für die Vitamin-B-1-Bestimmung 1 : 1, für die Vitamin-B-2-Bestimmung 1 : 20, für die Vitamin-B-6-Bestimmung 1 : 20.

Die Enzymaktivitäten wurden mit einem registrierenden Spektrallinien-Photometer bei 334 nm bzw. 366 nm und 37° C gemessen.

Erythrocyten-Transketolase-Bestimmung und Aktivierungstest zum Nachweis eines Thiaminmangels mit der NADH-abhängigen Methode nach Smeets et al (25):

Prinzip:

(1a) Xylulose-5-P + Ribose-5-P $\xrightarrow{\text{ETK (TPP)}}$ Sedoheptulose-7-P + Glycerinaldehyd-3-P

(1b) Xylulose-5-P + Erythrose-4-P $\xrightarrow{\text{ETK (TPP)}}$ Fructose-6-P + Glycerinaldehyd-3-P

(2) Glycerinaldehyd-3-P $\xrightarrow{\text{TIM}}$ Dihydroxyaceton-P

(3) Dihydroxyaceton-P $\xrightarrow[NADH_2 \rightarrow NAD]{\text{GDH}}$ L-Glycerin-3-P

Wie die Gleichung zeigt dient als Substrat Ribose-5-Phosphat, und das gebildete Glycerinaldehyd-3-Phosphat wird durch Triosephosphat-Isomerase in Dihydroxyaceton-Phosphat überführt. Dihydroxyaceton-Phosphat wird durch $NADH_2$ zu Glycerin-3-Phosphat reduziert. Die Geschwindigkeit der $NADH_2$-Oxidation ist ein Mass für die Transketolaseaktivität. Transketolase enthält als Coenzym Thiaminpyrophosphat oder Vitamin B 1. Die Transketolase-Aktivität wird einmal ohne und einmal nach Zugabe von Thiaminpyrophosphat in vitro gemessen. Der Anstieg dieser Enzymaktivität nach Zugabe des Vitamins in vitro ist ein Mass für den vorliegenden Vitamin-B-1-Mangel.

Reagenzien:

1. 0,1 M Tris-HCl-Puffer, pH 7,6, 2. 0,015 M Ribose-5-Phosphat, Dinatriumsalz, in Tris-HCl-Puffer, 3. 0,101 M Thiaminpyrophosphorsäurechlorid in 0,1 M Tris-HCl-Puffer, 4. 0,101 M NADH in 0,1 M Tris-Puffer, 5. GDH-TIM-Suspension 2 mg/ml.

Testansatz:

	ETKA	ETKA mit TPP
Ribose-5-Phosphat	1,5 ml	2,4 ml
TPP	--	0,1 ml
Hämolysat	0,1 ml	0,1 ml
GDH-TIM-Suspension	0.01 ml	0,01 ml
NADH	0,05 ml	0,05 ml

Mischen und 15 Minuten lang bei 37 ° C inkubieren. Danach Extinktion 15 Minuten lang bei 366 nm und 37° C messen.

Berechnung:

$$\text{ETKA mit oder ohne TPP} = \frac{A}{15} \times \frac{1000}{3,3} \times 26,6 \times \frac{1}{Hb(g/l)} \quad (U/gHb)$$

A = Extinktionsänderung bei 366 nm und 15 Minuten

$3,3 \times 10^6$ = molarer Extinktionskoeffizient von NADH bei 366 nm

22,6 = Verdünnungsfaktor des Hämolysates im Testansatz

Hb = Hämoglobinkonzentration in g/l des Hämolysates.

$$\text{Aktivierungskoeffizient (AK)} = \frac{\text{ETKA mit TPP}}{\text{ETKA ohne TPP}}$$

Bewertung:

Bei einem Kontrollkollektiv von 26 gesunden und normal ernährten Personen erhielten wir einen oberen Grenzwert (mittlerer Aktivierungskoeffizient + 2 s) von 1,16. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Literatur (2, 11, 12, 25) nahmen wir einen mässigen Mangel bei einem Aktivierungskoeffizienten zwischen 1,15 und 1,25 und einen hohen Mangel oberhalb von 1,25 an.

Erythrocyten-Glutathionreductase-Bestimmung und Aktivierungstest zum Nachweis eines Riboflavinmangels:

Prinzip:

$$GSSG + NADPH_2 \xrightleftharpoons{EGR\ (FAD)} 2\ GSH + NADP$$

Die Erythrocyten-Glutathionreductase-Aktivität wurde mit Hilfe einer modifizierten Methode nach Glatzle et al (7) gemessen. Die GR katalysiert die Reduktion von oxydiertem Glutathion (GSSG) bei gleichzeitiger Oxydation von $NADPH_2$.

Die Geschwindigkeit der Extinktionsänderung bei 334 nm ist ein Mass für die Enzymaktivität. Flavinadenindinukleotid (FAD) oder Vitamin B 2 ist Coenzym der GR.

Reagenzien:

1. 0,1 M Kaliumphosphat-Puffer, pH 7,4, 2. 4 mM NADPH in 1%iger $NaHCO_3$-Lösung, 3. 18 mM EDTA-Lösung in aqua dest., 4. 250 uM FAD in aqua dest., 5. 50 mM Glutathion, oxydiert (GSSG) in wässriger NaOH-Lösung (2 g/l).

Testansatz:

	EGR	EGR mit FAD
Phosphatpuffer	1,4 ml	1,35 ml
Hämolysat	0,2 ml	0,2 ml
$NADPH_2$	0,1 ml	0,1 ml
EDTA	0,05 ml	0,05 ml
FAD	---	0,05 ml

Die Küvetten werden 5 Minuten bei 37° C inkubiert.

GSSG	0,05 ml	0,05 ml

Gut mischen und genau 15 Minuten bei 37° C.und 334 nm messen.

Berechnung:

$$\text{EGR mit FAD oder ohne FAD} = \frac{A}{15} \times \frac{1000}{6} \times 9 \times 20 \times \frac{1}{Hb(g/l)} \text{ (U/gHb)}$$

$$\text{Aktivierungskoeffizient (AK)} = \frac{\text{EGR mit FAD}}{\text{EGR ohne FAD}}$$

Bewertung:

Bei einem Kontrollkollektiv von 26 gesunden und normal ernährten Personen erhielten wir einen oberen Grenzwert (mittlerer AK + 2 s) von 1,21. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Literatur (2, 7, 11, 12) nahmen wir einen mässigen Mangel bei einem Aktivierungskoeffizienten zwischen 1,2 und 1,28 und einen hohen Mangel oberhalb von 1,28 an.

Erythrocyten-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Bestimmung und Aktivierungstest zum Nachweis eines Pyridoxin-Mangels:

Die Aktivität der EGOT wurde mit Hilfe einer modifizierten Methode nach Reinken et al (21) bestimmt.

Prinzip:

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + \text{L-Aspartat} \xrightleftharpoons{\text{EGOT (PALP)}} \text{L-Glutamat} + \text{Oxalacetat}$$

$$\text{Oxalacetat} + NADH_2 \xrightleftharpoons{\text{MDH}} \text{L-Malat} + NAD$$

Wie die Gleichung zeigt wird das aus L-Aspartat und α-Ketoglutarat gebildete Oxalacetat durch Malatdehydrogenase (MDH) reduziert in Gegenwart von $NADH_2$. Die Geschwindigkeit der Abnahme der $NADH_2$-Extinktion bei 334 nm ist ein Mass für die GOT-Aktivität. Coenzym der Transaminasen ist Pyridoxal-5-Phosphat oder Vitamin B 6.

Reagenzien:

1. Monotest GOT opt., Aspartat-Aminotransferase EC 2.6.1.1. U.V-Test (Boehringer, Mannheim)
2. Pyridoxal-5-Phosphat, 90 µg.

Testansatz:

	EGOT	EGOT mit PALP
Hämolysat	1,0 ml	1,0 ml
Aqua dest .	0,02 ml	---
Pyridoxal-5-Phosphat	---	0,02 ml

30 Minuten bei 37° C inkubieren.

Danach wird die GOT-Aktivität im Hämolysat mit Monotest GOT opt. (Boehringer, Mannheim) bei 334 nm über 15 Minuten gemessen.

Berechnung:

$$EGOT \text{ mit oder ohne PALP} = \frac{A}{15} \times \frac{1000}{6} \times 7{,}14 \times 20 \times \frac{1}{Hb\ (g/l)}\ (U/gHb)$$

$$\text{Aktivierungskoeffizient (AK)} = \frac{EGOT \text{ mit PALP}}{EGOT \text{ ohne PALP}}$$

Bewertung:

Bei einem Kontrollkollektiv von 26 gesunden und normal ernährten Personen erhielten wir einen oberen Grenzwert (mittlerer AK + 2 s) von 1,69. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Literatur nahmen wir einen mässigen Mangel bei einem Aktivierungskoeffizienten zwischen 1,65 und 2,0 und einen hohen Mangel oberhalb von 2,0 an (2,11, 12, 13, 22).

Abkürzungen:

EGOT: Erythrocyten-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

EGR: Erythrocyten-Glutathionreductase

ETK: Erythrocyten-Transketolase

FAD: Flavinadenindinukleotid, Vitamin B 2

GDH: Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase

GSH: Glutathion, reduziert

GSSG: Glutathion, oxydiert

MDH: Malatdehydrogenase

PALP: Pyridoxalphosphat, Vitamin B 6

TIM: Triosephosphat-Isomerase

TPP: Thiaminpyrophosphat, Vitamin B 1,

Tris: Trishydroxymethylaminomethan

DIAGNOSEN	ZAHL DER PATIENTEN	MÄSSIGER BIS HOHER MANGEL AN THIAMIN (VITAMIN B 1)	RIBOFLAVIN (VITAMIN B 2)	PYRIDOXIN (VITAMIN B 6)
CHRONISCHER ALKOHOLABUSUS	43	32	22	2
POLYNEUROPATHIE (MALABSORPTION)	8	4	4	2
POLYNEUROPATHIE (DIABETES MELLITUS)	7	5	2	2
OPTICUSATROPHIE UNBEKANNTER ÄTIOLOGIE	6	3	3	1
CEREBELLÄRE ATAXIE	4	3	3	2
POLYNEUROPATHIE (PARANEOPLASTISCH)	4	2	3	
MYELOPATHIE UNBEKANNTER ÄTIOLOGIE	3	3		2
FUNIKULÄRE MYELOSE	3	2	1	1
THÉVENARD-SYNDROM	2	2	1	
GESAMT	80	55	39	11
UNTERSUCHTE PATIENTEN	176			

Tab. 1: Diagnosen bei Patienten mit mässigem Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel

DIAGNOSEN	ZAHL DER PATIENTEN	HOHER MANGEL AN THIAMIN	RIBOFLAVIN	PYRIDOXIN
CHRONISCHER ALKOHOLABUSUS	25	16	16	1
POLYNEUROPATHIE (MALABSORPTION)	4	3	1	1
POLYNEUROPATHIE (DIABETES MELLITUS)	2	1	1	
POLYNEUROPATHIE (PARANEOPLASTISCH)	2		2	
OPTICUSATROPHIE UNBEKANNTER ÄTIOLOGIE	1	1		
MYELOPATHIE UNBEKANNTER ÄTIOLOGIE	1	1		
HALLGREN-SYNDROM	1	1		1
SPINOCEREBELLARE HEREDOATAXIE UND ICHTHYOSIS	1		1	
KLEINHIRNSCHÄDIGUNG UND EXOTOXISCHE POLYNEUROPATHIE NACH ZENTROPILINTOXIKATION	1		1	
INSGESAMT	38	23	18	3

Tab. 2: Diagnosen bei Patienten mit hohem Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel

Ergebnisse:

Tabelle 1 und 2 zeigen, dass von 176 untersuchten Patienten, bei denen wir Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Bestimmungen durchgeführt haben, 80 ein mässiges oder hohes Mangelrisiko zeigten. Davon hatten 38 einen hohen und 42 einen mässigen Mangel an Thiamin und/oder Riboflavin oder Pyridoxin. Der Mangel verteilte sich nach der Häufigkeit der gestellten Diagnosen wie folgt:

Chronischer Alkoholabusus:

Von 43 Alkoholkranken hatten 16 einen mässigen und 16 einen hohen Mangel an Thiamin, 10 einen mässigen und 12 einen hohen Mangel an Riboflavin, ein Patient einen mässigen und ein anderer einen hohen Mangel an Pyridoxin.

Fallbeschreibungen:

Fall 1: Bei einer 24-jährigen Patientin mit chronischem Alkoholabusus und hohem Vitamin-B-2- bzw. mässigem Vitamin-B-1-Mangel wurde eine ausgeprägte Polyneuropathie und Myelopathie, eine beginnende Hirnatrophie, sowie der Verdacht auf eine Fettleberhepatitis diagnostiziert.
Der neurologische Befund der Patientin, die sich in einem desolaten allgemeinen Kräfte- und Ernährungszustand befand, ergab distale arm- und beinbetonte Atrophien mit deutlich verminderter Kraft, einen grobschlägigen Tremor besonders der Hände, einen links-betonten Intentionstremor mit deutlicher Dysmetrie, eine vergröberte Feinmotorik beidseits, im Romberg'schen Versuch und in den Gangproben eine ungerichtete Fallneigung, sowie ein ataktisches Gangbild. Es fand sich eine beinbetonte Pallhypästhesie mit 5/8 an den Aussenknöcheln. Im Bereich der Hirnnerven war ein grobschlägiger Blickrichtungsnystagmus, eine träge Pupillomotorik und eine verminderte horizontale Optokinetik nachweisbar.

Psychisch befand sich die Patientin in einem deliranten Zustand mit optischen und akustischen Halluzinationen.

CT-Scan: Im Computertomogramm zeigte sich eine Erweiterung der Oberwurmzeichnung, eine Verplumpung der Seitenventrikel und eine Erweiterung der corticalen Rindenfurchenzeichnung im Sinne eines beginnenden hirnatrophischen Prozesses.

Polyneuropathie bei Malabsorptionssyndrom:

Bei 8 Patienten war es als Folge einer Magen- oder Dünndarmerkrankung zu Resorptionsstörungen und zu einem Mangel an Thiamin, seltener an Riboflavin oder Pyridoxin gekommen.

Fallbeispiele:

Fall 1: Eine 39-jährige Patientin, bei der vor 19 Jahren eine Magenresektion wegen Magenulcera durchgeführt wurde, wies trotz der Gabe von Vitamin-B-Präparaten einen mässigen Vitamin-B-2-Mangel auf. Die Patientin war 2 Jahre zuvor an einem Herpes zoster erkrankt. Sie klagte jetzt über Schmerzen im Bereich der Unterschenkel, im Bereich der Brust, sowie über ein Brennen am ganzen Körper.

Neurologischer Befund: Hypalgesie imBereich des 1., 2. und 3. Trigeminusastes links. Motorik, Sensibilität und Koordination intakt.
Elektromyographie: Mässiger neurogener Umbau im Musculus tibialis anterior rechts: maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus peronaeus rechts im Normbereich.
Diagnose: Leichte axonale Polyneuropathie bei Vitamin-B-2-Mangel-Zustand nach Magenresektion.

Fall 2: Bei einem 58-jährigen Patienten mit einem hohen Vitamin-B-2-Mangel, bei dem 1971 wegen rezidivierender Ulcera eine 2/3-Resektion des Magens durchgeführt wurde und derzeit eine Anastomositis mit Anastomosenpolypen vorliegt, fanden sich ebenfalls Hinweise für eine Polyneuropathie. Der Patient klagt seit 1979 über zunehmende Schmerzen im Bereich der Unterschenkel, verbunden mit Schwäche in beiden Beinen, links mehr als rechts, sowie über Parästhesien in beiden Unterschenkeln. Regelmässiger Alkoholgenuss wird verneint.
NeurologischerBefund: Abgeschwächte Achillessehnenreflexe beidseits, Pallhypästhesie auf 4/8 an beiden Zehengrundgelenken. Keine Oberflächensensibilitätsstörungen.
Elektromyographie: Maximale Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus tibialis und Nervus peronaeus im untersten Grenzbereich (40 Meter/Sekunde). Leichter neurogener Umbau im Musculus tibialis anterior links.

Diabetische Polyneuropathie:

7 Patienten mit dieser Diagnose hatten ebenfalls am häufigsten einen Vitamin-B-1-Mangel, seltener einen Vitamin-B-2- oder B-6-Mangel.

Fallbeispiele:

Fall 1: Bei einem 68-jährigen Patienten mit mässigem Vitamin-B-1-Mangel, bei dem 1979 eine Fensterungsoperation L 5/S 1 bei Wurzelkompressionssyndrom S 1 durchgeführt wurde, zeigte sich als Nebenbefund eine diabetische Beinplexusneuropathie links mit proximalen Paresen, verminderter Schweissekretion und vorwiegend nachts und in den frühen Morgenstunden auftretenden, teilweise heftigsten Schmerzen im Bereich der linken Leiste und der Ventralseite des linken Oberschenkels.
Neurologischer Befund: Deutliche Parese der Hüftbeuger und Kniestrecker links mit beginnender Muskelatrophie (Oberschenkelumfänge 2 cm seitendifferent), fehlendem Patellarsehnenreflex links bei leicht herabgesetztem Achillessehnenreflex links. Leichte Pallhypästhesie an den Füssen sowie deutlich verminderte Schweisssekretion am linken Fuss.

Fall 2: Ein 39-jähriger Patient mit mässigem Vitamin-B-6-Mangel klagte über links-betonte Kribbelparästhesien in den Unterschenkeln und Füssen bzw. über ein Taubheitsgefühl in beiden Füssen. Zeitweise wird auch ein brennendes Gefühl im Bereich der Sohlen angegeben.

Seit 10 Jahren bestünde ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus. Neurologischer Befund: Schwach auslösbare Muskeleigenreflexe an den Armen und Beinen, fehlende Achillessehnenreflexe beidseits. Stark eingeschränktes Lageempfinden sowie strumpf- bzw. handschuhförmige Hypästhesie bzw. Hypalgesie, Vibrationsempfinden an den Zehen 0/8, an den Knien 4/8. Motorik und Koordination ungestört. Elektromyographischer Befund: Leichter bis mässiger neurogener Umbau im Musculus tibialis anterior rechts. Die maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus tibialis rechts war verlangsamt. Diagnose: Kombinierte demyelinisierende und axonale Polyneuropathie bei Diabetes mellitus.

Opticusatrophie unbekannter Ätiologie:

Bei sechs Patienten fand sich in gleicher Häufigkeit ein Thiamin- und Riboflavinmangel, nur einmal ein Pyridoxinmangel. In allen sechs Fällen handelte es sich um eine beidseitige Opticusatrophie mit seit Jahren progredienter Visusminderung. Die ophthalmologische und neurologische Diagnostik konnten die Ursache bisher nicht klären. Bei zwei Patienten fand sich in der Vorgeschichte eine Magenteilresektion, bei drei Patienten war ein früherer chronischer Alkoholabusus bekannt, beim sechsten Patienten fand sich ausser der progredienten Opticusatrophie eine Hyperkeratose und Atheromatose der Haut.

Fallbeispiele:

Fall 1: Bei einem 62-jährigen Patienten mit mässigem Vitamin-B-1- und B-2-Mangel wurde die Diagnose einer beidseitigen Opticusatrophie gestellt. Bei dem Patienten war ein früherer chronischer Alkoholabusus bekannt. Es fand sich eine innere und äussere Hirnatrophie, sowie eine Polyneuropathie.
Neurologischer Befund: Visus beidseits unter 0,1. Vor das Gesicht gehaltene Finger wurden erkannt, verzögerte Lichtreaktion, verlangsamte horizontale Optokinetik. Monopedales Stehen und Seiltänzergang waren nicht möglich. Abgeschwächte Achillessehnenreflexe, feinschlägiger Haltetremor. Vibrationsempfinden an den Füssen auf 4/8 herabgesetzt. Leichte Standataxie mit ungerichtetem Schwanken im Romberg'schen Versuch. Monopedales Stehen und Seiltänzergang waren nicht möglich.
Computertomographie des Schädels: Innere und äussere Hirnatrophie ohne intrakranielle Raumforderung.
Diagnose: Opticusatrophie beidseits wahrscheinlich als Folge des chronischen Alkoholabusus mit Vitamin-B-1- und B-2-Mangel.

Fall 2: Bei einem 50-jährigen Patienten mit einer seit Jahren bestehenden Opticusatrophie ergab die Vitaminbestimmung einen mässigen Vitamin-B-1- und einen hohen Vitamin-B-2-Mangel, möglicherweise bedingt durch eine Malabsorption nach einer 1959 durchgeführten Magenteilresektion. Ausserdem leidet der Patient seit sechs Jahren an grossen cerebralen Anfällen unbekannter Ätiologie. Ferner an einer Anosmie links und Hyposmie rechts sowie einem Wurzelkompressionssyndrom L 5 rechts mit Hypästhesie des entsprechenden Segments und distaler Thermhypästhesie in beiden Beinen.

Neurologischer Befund: Visus rechts ca. 0,15, links 0,05. Der Verdacht auf einen raumfordernden Prozess konnte nach Schichtaufnahmen der vorderen Schädelgrube, Angiographie und Computertomographie des Schädels nicht bestätigt werden.
Der übrige neurologische Befund war regelrecht.

Cerebelläre Ataxie unbekannter Ätiologie:

Vier Patienten mit den Zeichen einer Affektion des cerebellären Systems zeigten einen Thiamin- und/oder Riboflavinmangel und zweimal zusätzlich einen Pyridoxinmangel.

Fallbeschreibungen:

Fall 1: Bei einem 21-jährigen Patienten mit hohem Vitamin-B-1- und hohem Vitamin-B-6-Mangel wurde die Diagnose eines Hallgren-Syndroms mit Retinitis pigmentosa, Taubheit und vestibulo-cerebellärer Ataxie gestellt. Der Patient litt an einer frühkindlichen Hirnschädigung mit temporo-basaler bis temporal und fronto-temporal rechts gelegener Zyste.
Neurologischer Befund: Ausgeprägte Ataxie im Finger-Nasen-Versuch und Knie-Hacken-Versuch, beim Romberg'schen Stehversuch Schwanken in allen Richtungen, Unterberger-Tretversuch ist nicht möglich. Das Gangbild stampfend und ataktisch. Seiltänzergang nicht möglich. Leichter grobschlägiger Haltetremor. Ferner allseits verlangsamte Optokinetik, Endstellungsnystagmus, gestörte Fixationssuppression und saccadierte Blickfolge. Die übrigen Hirnnerven sind ohne Befund.

Computertomogramm des Schädels: Temporo-basale, bis temporal und fronto-temporal rechts reichende Zyste.
Therapie: Der Patient wurde sechs Monate lang mit Vitamin-B-Präparaten behandelt. Die gliedkinetische Ataxie hatte sich gebessert. Der Finger-Nasen-Versuch und der Knie-Hacken-Versuch gelangen jetzt besser. Nach wie vor war das Gangbild aber breitbeinig und ataktisch, der Seiltänzergang war nicht möglich. Die Eltern berichteten, dass der Patient insgesamt aufgeweckter sei. Die Vitaminbestimmung ergab keinen Mangel an Vitamin B 1 , B 2 oder B 6.

Fall 2: Bei einem 49 Jahre alten Patienten mit einem hohen Riboflavin- und einem mässigen Thiaminmangel wurde die Diagnose Kleinhirnschädigung und exotoxische Polyneuropathie nach Zentronilintoxikation gestellt. Der Patient litt seit 9 Monaten an einer stark progredienten Gehunsicherheit.
Befunde: Insgesamt verminderte Optokinetik, bei deutlich gestörter Fixationssuppression, die übrigen Hirnnerven waren intakt. Feinschlägiger Halte- und Ruhetremor, ausgeprägte Gang- und Standataxie, Seiltänzer- und Blindgang nicht möglich. Reflexstatus, Motorik und Sensibilität unauffällig.

Fall 3: Eine 15-jährige Patientin litt seit dem 5. Lebensjahr an einer langsam zunehmenden Gang- und STandunsicherheit mit Skoliose und Ichthyosis der Haut. Nach dem klinisch-neurologischen Befund mit deutlicher Gang-, Stand-, Rumpf- und gliedkinetischer Ataxie bei geringer Symptomatik von Seiten der Hinterstränge, generalisierter

Muskelhypotonie, Areflexie und verschmächtigter Muskulatur, Dysdiadochokinese und leichtem Intentionstremor, jedoch ohne Pyramidenbahnzeichen oder familiärer Belastung, wurde eine Friedreich'sche Ataxie angenommen. Es fand sich ein zentralpathologischer ENG-Befund. Eine cerebelläre oder medulläre Atrophie konnte computertomographisch nicht gefunden werden.

Fall 4: Bei einer 38 Jahre alten Patientin mit einem mässigen Vitamin-B-1- und B-2-Mangel fand sich ausser einer links-betonten Stand- und Gangataxie mit deutlicher affektiver Bahnung ein hyperkinetisches Syndrom mit choreoathetotischen und zum Teil auch hemiballistischen Bewegungsabläufen. Ausserdem fand sich eine supranukleäre Störung des Nervus hypoglossus, glossopharyngeus und vagus mit Aphonie und Heiserkeit. Eine wesentliche Atrophie oder eine Raumforderung im Hirnstamm-Kleinhirnbereich konnte computertomographisch ausgeschlossen werden. Der Liquorbefund mit erhöhter IgG-Fraktion wies auf eine chronisch-progrediente Encephalomyelitis disseminata hin.

Paraneoplastisches Syndrom:

Bei vier Patienten war es im Zusammenhang mit Malignomen (Non-Hodgkin-Lymphom, Bronchialcarzinom, Plasmocytom) zu den Zeichen einer Polyneuropathie und zu cerebellärenStörungen gekommen. Zweimal fand sich ein Thiamin- und dreimal ein Riboflavin-Mangel.

Fallbeispiele:

Eine 59-jährige Patientin mit einem hohen Vitamin-B-2-Mangel und einem mässigen Vitamin-B-1-Mangel litt an einem Non-Hodgkin-Lymphom mit nachgewiesener Meningiosis. Es zeigten sich bei ihr zunehmende Gangunsicherheit, Schwindel sowie Koordinationsschwierigkeiten. Der neurologische Befund ergab fehlende Muskeleigenreflexe der Beine, deutliche Gang- und Standataxie, erschwerter Strichgang, ungerichtetes Schwanken im Romberg'schen Versuch sowie herabgesetztes Vibrationsempfinden der Beine.
Diagnose: Axonale Polyneuropathie und cerebelläre Ataxie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Meningiosis.

Fall 2: Bei einer 69-jährigen Patientin mit hohem Vitamin-B-2-Mangel lag eine vorwiegend demyeliniserende Polyneuropathie bei Plasmocytom und einem Diabetes mellitus vor.
Befunde: Fehlende Achillessehnenreflexe beidseits. Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität, vor allem im Bereich der unteren Extremitäten.
ElektromyographischerBefund: Maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus peronaeus, Nervus tibialis rechts und Nervus medianus links verlangsamt. Neurogener Umbau im Musculus tibialis anterior rechts.

Diagnosen: 1. Vorwiegend demyelinisierende Polyneuropathie.

2. Carpaltunnelsyndrom beidseits mit sensiblen Reiz- und Ausfallserscheinungen an beiden Händen.

Myelopathie unbekannter Ätiologie:

Bei drei Patienten mit dieser Diagnose fand sich dreimal ein mässiger bis hoher Thiaminmangel und zusätzlich zweimal ein mässiger Vitamin-B-6-Mangel.

Fallbeispiele:

Fall 1: Ein 56 Jahre alter Patient mit einem mässigen Vitamin-B-1-Mangel litt an einer seit drei Jahren langsam progredienten Schwäche beider Beine und einem Taubheitsgefühl beider Unterschenkel. Hinweise für eine abgelaufene Retrobulbärneuritis waren nicht nachweisbar. Liquorbefund, sowie der Röntgenbefund der Wirbelsäule waren unauffällig. Im neurologischen Befund zeigten sich beidseits gesteigert auslösbare Patellarsehnenreflexe und Achillessehnenreflexe, ein spastisch-ataktischer Gang, ein schwerfälliges monopedales Hüpfen beidseits, eine Hypästhesie, Hypalgesie, Pallhypästhesie und Thermhypästhesie ab TH 1 beidseits. Diagnose: Inkomplette Querschnittssymptomatik ab TH 1 unbekannter Ätiologie.
Therapie: Nach Ausschluss einer Vitamin-B-12-Resorptionsstörung wurde eine Vitamin-B-Substitution durchgeführt. Nach vier Monaten hatten sich die sensiblen und motorischen Störungen deutlich gebessert.

Fall 2: Eine 65-jährige Patientin mit hohem Vitamin-B-1-Mangel litt seit 15 Jahren an einer links-betonten spastischen Paraparese der Beine ohne wesentliche Progredienz mit begleitenden atrophischen Paresen. Weiterhin wurde ein subklinischer Diabetes mellitus, eine Valgusgonarthrose und eine chronische Zystopyelitis festgestellt. Der neurologischeBefund ergab deutliche Paresen und Atrophien des Musculus iliopsoas beidseits, des Musculus quadriceps beidseits und der Adductoren beidseits, sowie eine deutliche Parese der Fussmuskulatur rechts, eine leichte Parese links, die Sensibilität der Extremitäten war diskret herabgesetzt. Keine Hirnnervenausfälle. Diagnose: Myelopathie ungeklärter Ätiologie , Inaktivitätsatrophie bei Gonarthrose.

Fall 3: Bei einer 41 Jahre alten Patientin mit einer ataktischen Gangstörung mit Parästhesie in den Beinen und einer wechselnd ausgeprägten strumpfförmigen Gefühlsminderung an beiden Unterschenkeln sowie einer leichten Blasenstörung in Form einer Inkontinenz wurde ebenfalls ein mässiger Vitamin-B-1-Mangel nachgewiesen. Gleichzeitig fielen pellagraartige Hauterscheinungen mit rascher Hautrötung an sonnenexponierten Stellen und anschliessender Hyperkeratose und Hyperpigmentation auf. Ein exogener B-12-Mangel, eine entzündliche Erkrankung des Rückenmarks und ein spinaler Tumor waren ausgeschlossen worden.

Funikuläre Myelose:

Bei drei Patienten mit funikulärer Myelose fand sich zusätzlich zur Vitamin-B-12-Resorptionsstörung zweimal ein mässiger Vitamin-B-1-Mangel und einmal ein mässiger Vitamin-B-6-Mangel.

Fallbeispiel:

Bei einem 56-jährigen Patienten mit hohem Vitamin-B-1-Mangel und geringem Vitamin-B-2- und B-6-Mangel wurde die Diagnose einer funikulären Spinalerkrankung bei Achylia gastrica gestellt. Der Patient gab an, dass seine Gehfähigkeit durch schnelle Ermüdbarkeit und Schwäche verstärkt eingeschränkt sei. Ferner habe die Feinbeweglichkeit der Hände abgenommen. Die Sensibilitätsstörungen hätten an allen vier Extremitäten zugenommen. Sein Neugedächtnis sei schwächer geworden. Neurologischer Befund: Lebhafte Muskeleigenreflexe an den Beinen, keine Pyramidenbahnzeichen, distal-betonte Hypalgesie und Hypästhesie der Extremitäten. Symmetrische, bein- und distal-betonte Pallhypästhesie, leichte Ataxie beim Finger-Nasen-Versuch sowie leichte Gangataxie beim Blind- und Seiltänzergang. Bradydysdiadochokinese, sowie herabgesetzte Feinbeweglichkeit der Finger.

Thévenard-Syndrom:

Bei zwei Patienten mit Akroosteolysis ulceromutilans (Thévenard-Syndrom) fand sich zweimal ein mässiger Vitamin-B-1-Mangel und einmal zusätzlich ein mässiger Vitamin-B-2-Mangel.

Diagnosen bei chronischem Alkoholabusus	Zahl der Patienten	mässiger bis hoher Mangel an Thiamin	Riboflavin	Pyridoxin
Polyneuropathie	17	10	10	2
cerebral-organische Anfälle	9	6	4	-
Delirium tremens	8	7	6	-
Wernicke-Korsakow-Syndrom	3	3	-	-
Kleinhirnatrophie	3	3	-	-
akute Alkoholintoxikation	2	2	2	-
Myelopathie	1	1	-	-
Tab. 3	43	32	22	2

Hauptdiagnosen bei 43 Alkoholkranken mit einem Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel

Fallbeispiel:

Ein 58-jähriger Patient mit einem mässigen Vitamin-B-1-Mangel litt an einem schlecht heilenden Ulcus an der durch Riesenwuchs veränderten Grosszehe. Das Ulcus war aufgetreten im Anschluss an die Entfernung eines Clavus.

Befunde: Fussheberschwäche beidseits, rechts ausgeprägter als links, strumpfförmige Hypästhesie rechts. Fehlender Achillessehnenreflex rechts, schlecht heilendes Ulcus an der durch Riesenwuchs veränderten rechten Grosszehe. Der übrige neurologische Befund war regelrecht.

Elektromyographischer Befund: Maximale Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus tibialis und Nervus peronaeus rechts war auf 36 bzw. 38 Meter/Sek. herabgesetzt. Im Musculus tibialis anterior rechts fand sich Denervierungsaktivität und ein neurogener Umbau der Muskelaktionspotentiale.

Diagnose: Verdacht auf Thévenard-Syndrom (Akroosteolysis ulceromutilans) am rechten Fuss bei deutlichen Zeichen einer peripheren neurogenen Schädigung.

Die Tabelle 3 zeigt die Hauptdiagnosen, die bei den 43 Alkoholkranken mit einem gleichzeitig bestehenden mässigen bis hohen Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangel gestellt wurden. Von 43 Patienten hatten 32 einen mässigen bis hohen Thiaminmangel, 22 einen mässigen bis hohen Riboflavinmangel und 2 einen mässigen Pyridoxinmangel. Es fiel auf, dass bei keinem der Patienten ein

hoher Pyridoxinmangel festgestellt wurde, während von 34 Patienten mit einem Thiaminmangel 17, d.h. 50 % ein hohes Mangelrisiko zeigten und von 22 Patienten mit einem hohen Riboflavinmangel immerhin 18, d.h. 82 % ein hohes Mangelrisiko hatten.

Am häufigsten wurde die Hauptdiagnose Polyneuropathie gestellt. Eine Polyneuropathie wurde angenommen bei abgeschwächten oder fehlenden Achillessehnenreflexen, Störungen der Tiefensensibilität, insbesondere des Vibrationsemfindens, sowie Oberflächensensibilitätsstörungen und motorischen Ausfällen.

Der Häufigkeit nach folgten dann cerebral-organische Anfälle, Delirium tremens, Wernicke-Korsakow-Syndrom, Kleinhirnatrophie und akute Alkoholintoxikation. Einmal fand sich eine Myelopathie mit spastischer Paraparese, bei der eine andere Rückenmarkserkrankung ausgeschlossen worden war. Ein massiver Alkoholabusus war bei diesem Patienten bekannt und die Thiaminbestimmung zeigte ein hohes Mangelrisiko.

Diskussion:

Bei Patienten mit neurologischen Symptomen, die möglicherweise als Folge einer Malnutrition oder intestinalen Malabsorption aufgetreten waren, wurden zum Nachweis eines Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangels ein NADH-abhängiger Transketolase-Aktivierungstest, ein NADPH-abhängiger Glutathionreduktase-Aktivierungstest und ein NADH-abhängiger Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivierungstest durchgeführt (2, 7, 11, 12, 13, 21, 22, 25, 27). Diese enzymatischen Untersuchungsverfahren zeichnen sich im klinischen Gebrauch durch eine einfache, objektive und rasche Durchführbarkeit aus. Im Vergleich zu anderen Methoden, z. B. zur colorimetrischen Methode der Sedoheptulose-7-Phosphat-Bestimmung beim Nachweis eines Thiamin-Mangels müssen keine aggressiven Reagenzien verwendet werden (11, 12, 25). Der Vitaminmangel kann direkt in der Zelle, d.h. in Erythrocyten aber auch in Fibroblasten, gemessen werden. Da die B-Vitamine als Coenzymkomponenten bei zahlreichen Enzymreaktionen teilnehmen, kommt es bei einem Vitaminmangel zu einer ungenügenden Sättigung der spezifischen Coenzym-Apoenzym-Systeme. Diese ungenügende Sättigung und somit der Vitaminmangel lassen sich als verminderte Enzymaktivität nachweisen. Der Anstieg dieser Enzymaktivität nach Zugabe des Vitamins in vitro ist ein direktes Mass für den vorliegenden Vitamin-B-Mangel.

Die von Smeets et al (25) verwendete Methode zum Nachweis eines Vitamin-B-1-Mangels wurde übernommen. Entsprechend dieser Methode wurden die von Glatzle et al (7) beschriebenen Methoden zum Nachweis eines Vitamin-B-2-Mangels und die von Reinken et al (21) angegebene Methode zum Nachweis eines Vitamin-B-6-Mangels modifiziert, so dass in einem Arbeitsgang mit verhältnismässig geringem Zeitaufwand alle drei Bestimmungen durchgeführt werden konnten. Die Enzymaktivitäten

wurden in Units/gHb angegeben. Der Aktivierungskoeffizient diente als Mass für den Vitaminmangel. Er entsprach dem Verhältnis der Enzymaktivität nach Zugabe des Vitamins in vitro zur Enzymaktivität vor Zugabe des Vitamins in vitro. Bei einem Kontrollkollektiv von 26 gesunden und normal ernährten Personen im Alter zwischen 19 und 7o Jahren wurde der obere Grenzwert, d.h. der mittlere Aktivierungskoeffizient + 2 s ermittelt. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Angaben in der Literatur wurde ein geringes, mässiges und hohes Mangelrisiko unterschieden (2, 7, 11, 12, 21, 22, 25). Die Angaben in der Literatur über den Normbereich der Enzymaktivitäten nach Zugabe des Vitamins in vitro bei Vitamin B 2 und B 6 sind bisher noch unterschiedlich (2, 7, 21, 22). Die Ursache dieser Differenz ist sicherlich zum Teil, z.B. bei Vitamin B 2 auf die geringe Zahl vergleichbarer Untersuchungen zurückzuführen. Weitere Erfahrungen und eine Standardisierung der Methoden sind erforderlich.

Am stärksten gefährdet im Hinblick auf einen Vitamin-B-Mangel waren bei unseren Untersuchungen Patienten mit chronischem Alkoholabusus. Der Vitamin-B-Mangel kommt bei diesen Patienten durch fehlende Zufuhr mit der Nahrung zustande und ist möglicherweise kombiniert mit einer Malabsorption und einer reduzierten Verwertung von Mineralstoffen und Proteinen bei gestörter Leberfunktion. Von 43 Patienten mit chronischem Alkoholabusus hatten 16 einen mässigen und 16 einen hohen Mangel an Thiamin, 1o einen mässigen und 12 einen hohen Mangel an Riboflavin, während nur ein Patient einen mässigen und ein anderer einen hohen Mangel an Pyridoxin aufwiesen. Ähnliche Befunde wurden auch von anderen Autoren erhoben (2, 11, 12). Auffällig war auch bei unseren Befunden das seltene Vorkommen eines Pyridoxinmangels bei chronischen Alkoholikern.

Möglicherweise wird die enzymatische Bestimmung des Vitamins B 6 (Pyridoxin) mit dem GOT-Aktivierungstest durch Alkohol direkt oder durch einen anderen Stoffwechselprozess beeinflusst, so dass diese Bestimmungsmethode zur Beurteilung des Pyridoxinstatus bei chronischen Alkoholikern wenig geeignet erscheint (12).

Bei den 43 Alkoholikern mit einem Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel wurde am häufigsten die Hauptdiagnose Polyneuropathie gestellt. Danach folgten in der Häufigkeit cerebral-organische Anfälle, Delirium tremens, Wernicke-Korsakow-Syndrom, Kleinhirnatrophie und akute Alkoholintoxikation. Bei einem Patienten fand sich eine Myelopathie unbekannter Ätiologie. Andere Rückenmarkserkrankungen waren ausgeschlossen worden. Auffällig war bei diesem Patienten ein hoher Thiaminmangel. Ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin-B-6-Mangel und cerebral-organischen Anfällen war bei unseren alkoholkranken Patienten nicht festzustellen. Vitamin-B-6-abhängige Anfälle im Kindesalter wurden beschrieben (1, 4, 16, 18).
Eindeutige Beziehungen zwischen der gestellten Hauptdiagnose bei chronischem Alkoholabusus und dem Grad eines Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangels fanden sich bei unseren Patienten nicht. Voraussetzung für eine korrelative Studie ist ein einheitlicher, quantifizierbarer und statistisch auswertbarer Untersuchungs- und Anamnesebogen sowie die Blutentnahme für die Vitamin-B-Bestimmung am ersten Tag der stationären Aufnahme. Eine solche Untersuchung ist geplant.

Anomalien der Vitamin-B-1-, B-2- und B-6 Versorgung fanden sich aber nicht nur bei Alkoholikern sondern auch bei anderen neurologischen Erkrankungen. So fanden wir bei 8 Patienten, bei denen wir die Diagnose Polyneuropathie bei Malabsorptionssyndrom gestellt hatten, einen Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel. Bei ihnen war es als Folge einer Magen- oder Dünndarmerkrankung zu Resorptionsstörungen gekommen. Auch bei 7 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie fand sich ein Thiamin-, Riboflavin- oder Pyridoxinmangel. Als Ursache war am ehesten an eine Mangelernährung im Zusammenhang mit der Diät zu denken, weil eine diabetische Enteropathie nicht vorlag. Auffällig war bei 6 Patienten mit Opticusatrophie unbekannter Ätiologie, dass ein Thiamin- und ein Riboflavinmangel in gleicher Häufigkeit vorkamen. Der hohe Riboflavingehalt in der Netzhaut lässt eine noch nicht geklärte Beteiligung am Sehvorgang vermuten. Ein Vitamin-B-1- und Vitamin-B-12-Mangel bei Tabak-Alkohol-Amblyopie wurde von anderen Autoren bereits beschrieben (6, 14).
Bei vier Patienten mit einer Affektion des cerebellären Systems war ebenfalls ein mässiges bis hohes Mangelrisiko an Vitamin B 1 und/oder B 2 und/oder B 6 vorhanden. In einem Fall, bei dem wir die Diagnose eines Hallgren-Syndroms gestellt hatten, mit Retinitis pigmentosa, Taubheit und vestibulo-cerebellärer Ataxie, kam es unter einer hochdosierten Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Behandlung zu einer deutlichen Besserung der Ataxie im Finger-Nasen- und Knie-Hacken-Versuch. Die besondere Empfindlichkeit der Vestibulariskerne und des Thalamus gegenüber einem Vitaminmangel konnte auch in Tierversuchen an der Maus gezeigt werden (24). Zwischem dem 6. und 8. Tag einer Thiaminmangelernährung stieg der Alpha-Ketoglutaratgehalt im Nuclus vestibularis und Thalamus auf das Vierfache an, und gleich-

zeitig entwickelten sich neurologische Ausfallserscheinungen. Das Kleinhirn und die Grosshirnrinde waren bei diesen Tierversuchen einem Thiaminmangel gegenüber resistenter. Andere Tierversuche haben gezeigt, dass ein Thiaminmangel selektiv das cerebelläre serotonerge System beeinflussen kann (20). Unter einem Thiaminmangel zeigte sich eine verminderte Serotoninaufnahme durch synaptosomale Fraktionen des Kleinhirns und des Hypothalamus. Gleichzeitig entwickelten sich cerebelläre Ausfallssymptome, myoklonische Anfälle und eine Hypothermie. Unter einer Thiaminbehandlung zeigte sich eine dramatische Besserung der klinischen Symptome.

Bei drei Patienten mit einer Myelopathie unbekannter Ätiologie, bei denen eine multiple Sklerose wenig wahrscheinlich und eine spinale Raumforderung ausgeschlossen war, fand sich dreimal ein mässiger, bzw. ein hoher Thiaminmangel und einmal zusätzlich ein mässiger Pyridoxinmangel. Bei einem 56-jährigen Patienten mit einem Thiaminmangel, bei dem wir die Diagnose inkomplette Querschnittssymptomatik ab TH 1 unbekannter Ätiologie gestellt hatten und bei dem eine funikuläre Myelose ausgeschlossen wurde, kam es unter einer Vitamin-B-Substitution zu einer deutlichen Besserung der motorischen und sensiblen Ausfallserscheinungen.

In drei Fällen mit der Diagnose einer funikulären Myelose fand sich zusätzlich zur Vitamin-B-12-Resorptionsstörung zweimal ein hoher Thiaminmangel bei gleichzeitigem mässigem Pyridoxinmangel und einmal ein hoher Riboflavinmangel. Auf einen B-2- und B-6-Mangel

bei B-12-Neuromyelopathie wurde auch von anderen Autoren hingewiesen (5). Daraus kann gefolgert werden, dass beim Auftreten von spinalen Symptomen und bei den Zeichen einer intestinalen Malabsorption nicht nur an eine B-12-Neuropathie gedacht werden darf, sondern dass gleichzeitig ein Mangel an anderen B-Vitaminen ausgeschlossen und ggf. eine Substitutionsbehandlung eingeleitet werden muss.

Bei vier Patienten mit der Diagnose paraneoplastisches Syndrom fanden wir Vitamin-B-1- und B-2-Mangelzustände. Es ist bekannt, dass es bei Malignomen zu einem gesteigerten Bedarf an B-Vitaminen kommt. Deshalb sollte auch in diesen Fällen bei Auftreten von neurologischen Symptomen ein Vitamin-B— Mangel ausgeschlossen bzw. berücksichtigt werden.

Bei zwei Patienten mit Thévenard-Syndrom (Akroosteolysis ulceromutilans) fand sich in zwei Fällen ein Thiaminmangel und in einem Fall zusätzlich ein Riboflavinmangel. Ob diesen Mangelzuständen eine pathogenetische Bedeutung zukommt, muss weiter abgeklärt werden.

Aufgrund dieser Befunde kann festgestellt werden, dass es besonders Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptome und Polyneuropathien aber auch spinale Symptome sind, die im Zusammenhang mit einer Mangelernährung, einer Magen- oder Dünndarmerkrankung, bei Lebererkrankungen und Malignomen an einen Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangel denken lassen.

In diesen Fällen kann durch die beschriebenen enzymatischen Untersuchungsverfahren ein Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel objektiviert werden. Nach weiterer Abklärung und Diagnostik der zugrunde liegenden Ursachen des Vitamin-B-Mangels kann dann eine gezielte Vitamin-B-Substitution durchgeführt werden.

Zusammenfassung:

Bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die möglicherweise als Folge einer Malnutrition, einer intestinalen Malabsorption, einer Lebererkrankung oder eines paraneoplastischen Syndroms aufgetreten waren, wurden die Aktivitäten der Erythrocyten-Enzyme-Transketolase, Glutathion-Reductase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase vor und nach Aktivierung mit ihren entsprechenden Coenzymkomponenten Thiamin, Riboflavin oder Pyridoxin gemessen. Ein Thiaminmangel kam in 31 %, ein Riboflavinmangel in 22 % und ein Pyridoxinmangel in 6 % der Fälle vor.

Besonders Alkoholkranke litten unter einem Vitamin-B-1- und B-2-Mangel. Am häufigsten wurde die Diagnose alkoholische Polyneuropathie gestellt.

Ein Mangel an Vitamin B 1, B 2 oder B 6 wurde auch bei Patienten mit intestinaler Malabsorption und Polyneuropathie, diabetischer Polyneuropathie, Opticusatrophie, Myelopathie und cerebellärer Ataxie unbekannter Ätiologie, paraneoplastischem Syndrom, B-12-Myeloencephalopathie und Thévenard-Syndrom gefunden. Bei einem Patienten, bei dem wir die Diagnose eines Hallgren-Syndroms gestellt hatten mit Retinitis pigmentosa, Taubheit und vestibulo-cerebellärer Ataxie kam es unter einer hochdosierten Vitamin-B-1-, B-2- und B-6 Behandlung zu einer deutlichen Besserung der Ataxie im Finger-Nasen- und Knie-Hacken-Versuch.

Bei einem 56-jährigen Patienten mit einem Thiaminmangel, bei dem wir die Diagnose inkomplette Querschnittssymptomatik ab TH 1 unbekannter Ätiologie gestellt hatten und bei dem eine funikuläre Myelose ausgeschlossen wurde, kam es unter einer Vitamin-B-Substitution zu einer deutlichen Besserung der motorischen und sensiblen Ausfallserscheinungen.

Aufgrund dieser Befunde kann festgestellt werden, dass es besonders Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptome und Polyneuropathien, aber auch spinale Symptome sind, die im Zusammenhang mit einer Mangelernährung, einer Magen- oder Dünndarmerkrankung, bei Lebererkrankungen und Malignomen an einen Vitamin-B-1-, B-2- und/oder B-6-Mangel denken lassen. Durch die beschriebenen enzymatischen Untersuchungsverfahren kann im Routinelabor ein Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel objektiviert werden. Nach weiterer Abklärung und Diagnostik der zugrunde liegenden Ursache des Vitamin-B-Mangels kann danach eine gezielte Vitamin-B-Substitution erfolgen.

Literatur:

1. Bammer, H.G.: Die B-Vitamine aus neurologischer Sicht. Z.Neurol. 202, 165 - 176 (1972)

2. Bayoumi, R.A., Rosalki, S.B.: Evaluation of methodes of coenzyme activation of erythrocyte enzymes for detection of deficiency of vitamins B 1, B 2 an B 6. Clin.Chem. 22, 327 - 335 (1976)

3. Bosch, E.P., Pelham, R.W., Rasool, C.G., Chatterjee, A., Lash, R.W., Brown, L., Munsat, T.L., Bradley, W.G.: Animal models of alcoholic neuropathy: morphologic, elektro-physiologic and biochemical findings. Muscle & Nerve 2, 133 - 144 (1979)

4. Dakshinamurti, K.: B vitamins and nervous system function In: Wurtman, R.J., Wurtman, J.J.(ed.), Nutrition and the brain, Vol. 1, p. 251, New York: Raven Press 1977

5. Dastur, D.K., Santhadevi, N., Quadros, E.V., Gagrat, B.M., Wadia, N.H., Desai, M.M., Singhal, B.S., Bharucha, E.P.: Interrelationships between the B-vitamins in B-12-deficiency neuromyelopathy. A possible malabsorption-malnutrition syndrome. AmJ.Clin.Nutr. 28, 1255 - 1270 (1975)

6. Dreyfus, P.M.: Blood transketolase levels in tobacco-alcohol amblyopia. Arch.Ophthal. 74, 617 - 620 (1965)

7. Glatzle, D., Körner, W.F., Christeller, S., Wiss, O.: Method for the detection of a biochemical riboflavin deficiency. Stimulation of $NADPH_2$-dependent glutathione reductase from human erythrocytes by FAD in vitro. Investigations on the vitamin B 2 status in healthy people and geriatric patients. Internat.J.Vit.Res. 40, 166 - 183 (1970)

8. Groen, R.H., Hoff, H.C.W.: Wernicke's disease. A catamnestic study of 50 patients . Eur.Neurol. 15, 109-115 (1977)

9. Harper, C.: Wernicke's encephalopathy: a more common disease than realised. A neuropathological study of 51 cases. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 42, 226 - 231 (1979)

10. Hell, D., Six, P.: Zur Klinik des Wernicke-Korsakow-Syndroms. Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 65, 707 - 713 (1976)

11. Hell, D., Six, P., Salkeld, R.: Vitamin-B-1-Mangel bei chronischen Äthylikern und sein klinisches Korrelat. Schweiz.med.Wschr. 106, 1466 - 1470 (1976)

12. Hell, D., Six, P.: Thiamin-, Riboflavin- und Pyridoxin-Versorgung bei chronischem Alkoholismus. Dtsch.med.Wschr. 102, 962 - 966 (1977)

13. Kishi, H., Kishi, T., Williams, R.H., Folkers, K.: Human deficiencies of vitamin B 6. I. Studies on parameters of the assay of the glutamic oxalacetic transaminase by the CAS principle. Res. Comm.Chem.Path.Pharm. 12, 557 - 569 (1975)

14. Kommerell, G., Castrillón-Oberndorfer, W.L.: Tabak-Amblyopie. Beitrag zur Pathogenese und Therapie. Klin.Monatsbl.Augenheilk. 153, 551 - 562 (1968)

15. Langohr, H.D., Schumm, F., Luithle, H.J., Mayer, K., Rentschler, R.: Vergleichende biochemische und elektrophysiologische Untersuchungen in der Skelettmuskulatur bei Alkohlismus. Arch.Psychiat.Nervenkr. 223, 249 - 263 (1977)

16. Lipton, M.A., Mailman, R.B., Nemeroff, Ch.B.: Vitamins, mega-vitamin therapy an the nervous system. In: Wurtmann, R.J., Wurtmann, J.J. (ed.), Nutrition an the brain, Vol.3, p. 183, New York: Raven Press 1979

17. Löhr, D.W., Waller, H-D.: Glucose-6.Phosphat-Dehydrogenase In: Bergmeyer, H.U. (Hrsg.), Methoden der enzymatischen Analyse, Bd.I, S.599, Weinheim/Bergstr.: Verlag Chemie 1970

18. Lott, I.T., Coulombe, Th., Di Paola, R.V., Richardson, E.P., Levy, H.L.: Vitamin-B-6-dependent seizures: pathology and chemical findings in brain. Neurology 28, 47 - 54 (1958)

19. Neundörfer, B., Gössinger, S.: Klinische Diagnose und Verlauf der Wernicke-Encephalopathie. Nervenarzt 48, 500 - 504 (1977)

20. Plaitakis, A., Nicklas, W.J., Berl, S.: Thiamine deficiency: Selective impairement of the cerebellar serotonergic system. Neurology 28, 691 - 698 (1978)

21. Reinken, L., Dapunt, O., Kammerlander, H.: Vitamin-B-6-Verarmung bei Einnahme oraler Contraceptiva. Internat.Z.Vit.Ern.Forsch. 43, 20 - 27 (1973)

22. Sauberlich, H.E., Canham, J.E., Baker, E.M., Raica, H., Herman, Y.F.: Biochemical assessment of the nutritional status of vitamin B 6 in the human. AmJ.Clin.Nutr. 25, 629 - 642 (1972)

23. Schiffter, R., Reuter, W., Borner, K.: Ist Vitamin B 1 ein Heilmittel gegen Neuropathien? Dtsch. Ärzteblatt 46, 3044 - 3046 (1979)

24. Seltzer, J.L., McDouglas, D.B.: Temporal changes of regional cocarboxylase levels in thiamine-depleted mouse brain. Am.J.Physiol. 227, 714 - 718 (1974)

25. Smeets, E.H.J., Muller, H.: A NADH-dependent transketolase assay in erythrocyte hemolysates. Clin.Chim.Acta 33, 379 - 386 (1971)

26. Victor, M., Adams, R.D., Collins, G.H.; The Wernicke-Korsakoff syndrome. Philadelphia: F.A. Davis Comp. 1971

27. Wood, B., Breen, K.J., Penington, D.G.: Thiamine status in alcoholism. Aust.N.Z.J.Med. 7, 475 - 484 (1977)

Herrn Professor Dr. Langohr danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und für die außerordentlich große Hilfe, die er mir während der Erstellung der Arbeit zuteil werden ließ.

Seine großzügige Unterstützung hat wesentlich dazu beigetragen, die Arbei interessant und lehrreich zu gestalten.

Recht herzlich danken möchte ich auch Frl. Kessler und Frl. Lutz für die immer währende freundliche Anleitung und Hilfe bei den labortechnischen Arbeiten, sowie Frl. Preier für die sorgfältige Erledigung der Schreibarbeiten.

LEBENSLAUF

Am 21.10.1949 wurde ich, Karl Paul Faber, als Sohn des Zimmermanns Paul Faber und dessen Ehefrau Luise, geb. Oberländer, in Heilbronn-Sontheim geboren.

Von April 1956 bis April 1960 besuchte ich die Grundschule in Heilbronn und daran anschliessend das Robert-Mayer-Gymnasium in Heilbronn, wo ich am 12.Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Von September 1969 bis August 1971 leistete ich ein zweijähriges Praktikum in einer Heilbronner Apotheke ab, das ich am 3. September 1971 mit dem pharmazeutischen Vorexamen abschloss. Nachfolgend war ich nebenberuflich als Pharmazeutisch-technischer Assistent tätig.

Nach drei Semestern Geographie-Studium an der Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg von Oktober 1971 bis April 1973 und zwei Semestern Chemie-Biologie-Studium an der Eberhard-Karls-Universtität Tübingen von April 1973 bis April 1974 wechselte ich zur zahnmedizinischen Fakultät über. Am 25.März 1975 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte, am 11.10.1976 die zahnärztliche Vorprüfung und am 20.Juni 1979 das Staatsexamen.

Von September 1979 bis September 1980 war ich als wissenschaftlicher Angestellter in der Abteilung für Zahnerhaltung am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen tätig, seit Oktober 1980 bin ich als Stabsarzt zur Bundeswehr einberufen.